

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d, 49/18

C 07 d, 51/70

DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.:

12 p, 8/01

12 p, 6

Behördenelge

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2 201 889

Aktenzeichen: P 22 01 889.9

Anmeldetag: 15. Januar 1972

Offenlegungstag: 19. Juli 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Arylpiperazine und Verfahren zu ihrer Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Merck Patent GmbH, 6100 Darmstadt

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Poetsch, Eike, Dr., 6101 Waschenbach

DT 2 201 889

28. Dezember 1971

2201889

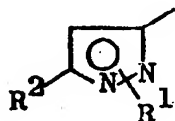
Arylpiperazine
und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft Arylpiperazine der allgemeinen
Formel I

R-A-Z worin

I

R



oder R²-Q-,

R¹

H, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Ar oder COR³,

R²

H oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen,

R³

gegebenenfalls ungesättigtes Alkyl oder Aryl-
alkyl mit jeweils bis zu 10 C-Atomen, ge-
gebenenfalls ein- oder mehrfach durch
Alkyl-, Amino- oder Methoxygruppen substi-
tuiertes Aryl mit insgesamt bis zu 10 C-Atomen
NH₂, N(CH₃)₂ oder Alkoxy mit bis zu
4 C-Atomen,

Q

-CX¹=CH-CO-, -C≡C-CO-, -CH=CX¹-CO-,
-CHX¹-CHX¹-CO-, -CO-CH=CX¹-, -CO-C≡C-,
-CO-CX¹=CH- oder -CO-CHX¹-CHX¹,

X¹

Cl, Br, J, Acyloxy mit 1 - 7 C-Atomen,
Alkylsulfonyloxy mit 1 - 6 C-Atomen, Aryl-
sulfonyloxy mit 6 - 10 C-Atomen, OR⁴, SH,
SR⁴, NR⁵R⁶, Z oder NH-NH-COR³,

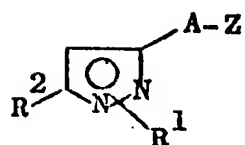
2201889

- R^4 Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen, Ar, Ar-alkyl,
 $-C(COR^2)=CH-A-Z$ oder $-CR^2=CH-CO-A-Z$,
 R^5 H oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen,
 R^6 H, gegebenenfalls substituiertes Alkyl mit
 R^5 und R^6 insgesamt bis zu 30 C-Atomen oder Ar,
zusammen auch $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ oder
 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$,
A C_nH_{2n} ,
n 1 bis 4,
Z $-N \square N-Ar$ und
Ar gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch
Alkyl- und/oder Alkoxygruppen mit jeweils
1 - 4 C-Atomen, Trifluormethyl und/oder
Halogen substituiertes Phenyl

bedeuten, worin die Gruppen X^1 und Ar gleich oder verschiedene voneinander sein können,

sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

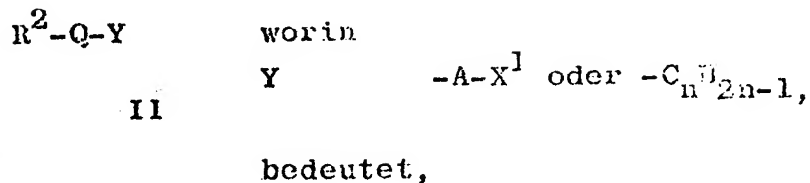
Nachstehend seien diese Substanzen aufgegliedert in die Keto-alkyl-piperazine der Formel $R^2-Q-A-Z$ (im folgenden mit Ia bezeichnet) und die Pyrazolyl-alkyl-piperazine der Formel



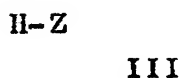
(im folgenden mit Ib bezeichnet).

Ein Teil der Verbindungen der Formel I ist bekannt. Beispielsweise sind Verbindungen der Formel Ib, worin R^1 H oder COR^3 bedeutet, wertvolle Arzneimittel, die bei guter Verträglichkeit unter anderem bemerkenswerte zentraldepressive Wirkungen zeigen. Die Herstellung dieser Verbindungen und ihre Eigenschaften sind in den deutschen Patentanmeldungen P. 16 20 016 bzw. P 21 10 568 beschrieben.

Es wurde nun gefunden, daß die Verbindungen der Formel I in besonders vorteilhafter und rationeller Weise hergestellt werden können, indem man zunächst eine Carbonylverbindung der allgemeinen Formel II

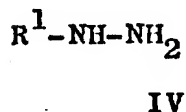


mit einem Arylpiperazin der allgemeinen Formel III



umsetzt.

Hierbei erhält man Zwischenprodukte der allgemeinen Formel Ia, die bisher nicht beschrieben sind. Sie können durch Umsetzung mit Hydrazinderivaten der allgemeinen Formel IV



in die Pyrazolderivate der Formel Ib umgewandelt werden.

Gewünschtenfalls kann man das erhaltene Zwischenprodukt Ia in ein anderes Zwischenprodukt der Formel Ia überführen und dann dieses durch Reaktion mit IV in Ib umwandeln. Ferner ist es möglich, das erhaltene Produkt Ia oder Ib durch Behandeln mit einer Säure in ein physiologisch unbedenkliches Säureadditionssalz zu überführen bzw. aus einem seiner Säureadditionssalze durch Behandeln mit einer Base in Freiheit zu setzen.

Gegenstand der Erfindung ist dementsprechend ein Verfahren zur Herstellung von Arylpiperazinen der allgemeinen Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III umsetzt

und, falls erwünscht, das erhaltene Zwischenprodukt der allgemeinen Formel Ia in ein anderes Zwischenprodukt der Formel Ia umwandelt und/oder mit einem Hydrazinderivat der allgemeinen Formel IV umsetzt sowie gegebenenfalls das erhaltene Produkt durch Behandeln mit einer Säure in ein physiologisch unbedenkliches Säureadditionssalz überführt und/oder aus einem seiner Säureadditionssalze durch Behandeln mit einer Base in Freiheit setzt.

Ferner sind Gegenstand der Erfindung die neuen Zwischenprodukte der allgemeinen Formel Ia.

Vor- und nachstehend haben, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist, R, R¹ bis R⁶, Q, X¹, A, n, Z und Ar die bei Formel I angegebene, Y die bei Formel II angegebene Bedeutung.

Als Alkylgruppen in den Resten R¹ bis R⁶ kommen vorzugsweise Methyl und Aethyl, ferner n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl und tert.-Butyl in Frage.

Der Rest Ar bedeutet vorzugsweise gegebenenfalls einfach in der angegebenen Weise substituiertes Phenyl, insbesondere Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl. Ferner kann Ar z.B. bedeuten: Dimethylphenyl wie 2,4-Dimethylphenyl, o-, m- oder p-Aethylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, 2-Methyl-5-isopropylphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, Dimethoxyphenyl wie 3,4-Dimethoxyphenyl,

Trimethoxyphenyl wie 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl, o-, m- oder p-Aethoxyphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,4,6-Trichlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, Dibromphenyl wie 2,4-Dibromphenyl, o-, m- oder p-Jodphenyl.

R^3 bedeutet vorzugsweise niederes Alkyl, z.B. einen der angegebenen Alkylreste, aber auch z.B. n-Pentyl, Isopentyl, n-Hexyl, Isohexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl, Vinyl, Allyl, Aethinyl; gegebenenfalls ungesättigtes Aalkyl, wie Benzyl, 1- oder 2-Phenyläthyl, 1-, 2- oder 3-Phenylpropyl, 4-Phenylbutyl, Styryl oder Phenyläthinyl; gegebenenfalls wie angegeben substituiertes Aryl, wie Phenyl, 1 oder 2-Naphthyl, o-, m- oder p-Tolyl, 2,4-Dimethylphenyl, o-, m- oder p-Aethylphenyl, p-Isopropylphenyl, 2-Methyl-5-isopropylphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl, p-Aminophenyl oder p-Dimethylaminophenyl; Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, wie Methoxy, Aethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy; Amino- oder Dimethylamino.

Der Rest Q bedeutet vorzugsweise $-CX^1=CH-CO$.

Der Rest X^1 wird im Verlauf der Umsetzung zu den Pyrazolderivaten Ib abgespalten. Daher ist die Art dieses Restes nicht kritisch; praktisch eignen sich alle Reste X^1 , die unter den Bedingungen der Reaktion mit III bzw. IV, also vorzugsweise unter basischen Bedingungen eliminiert werden können.

X^1 ist vorzugsweise Br, Cl oder Z. In der Definition von X^1 steht Acyloxy vorzugsweise für niederes Alkanoyloxy wie Acetoxy oder für Benzoyloxy; Alkylsulfonyloxy für Methan- oder Aethansulfonyloxy; Arylsulfonyloxy für Benzol-, p-Toluol- oder Naphthalinsulfonyloxy.

Der Rest A bedeutet vorzugsweise $-CH_2CH_2-$ oder $-CH_2CH(CH_3)-$. Ferner kann A z.B. bedeuten: $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(C_2H_5)CH_2-$, $-CH_2CH(C_2H_5)-$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH(n-C_3H_7)-$, $-CH(iso-C_3H_7)-$.

Der Rest Y bedeutet vorzugsweise $-A-Cl$, $-A-Br$ oder einen Alkenylrest mit n C-Atomen.

Im besonderen liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine neue, vorteilhafte und rationelle Synthese des als Arzneimittel besonders wertvollen 1- $\overline{2}$ -(5-Methylpyrazolyl-3)-äthyl-4-m-chlorphenylpiperazins zu entwickeln. Erfindungsgemäß besteht diese Synthese darin, daß man eine Verbindung der Formel II ($R^2 = CH_3$, $n=2$) mit einer Verbindung der Formel III ($Z = 4-m$ -Chlorphenyl-piperazino) und das erhaltene Zwischenprodukt der Formel Ia ($R^2 = CH_3$, $A = -CH_2CH_2-$, $Z = 4-m$ -Chlorphenyl-piperazino) mit Hydrazin umsetzt.

Unter den Verbindungen der Formel II seien hervorgehoben:

- a) die Alkenone $R^2-CX^1=CH-CO-A-X^1$ (IIa), z.B. Dichlor-alkenone wie 1,5-Dichlor-4-hexen-3-on, erhältlich z.B. durch Anlagerung von Chlorfettsäurechloriden $Cl-CO-A-Cl$ an Alkine $R^2-C\equiv CH$;

- b) die Alkadienone $R^2-CX^1=CH-CO-C_nH_{2n-1}$ (IIb), z.B. Chloralkadienone wie 5-Chlor-1,4-hexadien-3-on, erhältlich z.B. durch HX^1 -Abspaltung aus IIa oder aus trisubstituierten Ketonen $R^2-C(X^1)_2-CH_2-CO-A-X^1$, die ihrerseits herstellbar sind durch Anlagerung von Fettsäurederivaten $X^1-CO-A-X^1$ (z.B. $Cl-CO-A-Cl$) an Alkene $R^2-CX^1=CH_2$ (z.B. $R^2-CCl=CH_2$);
- c) die Alkinone $R^2-C\equiv C-CO-A-X^1$ (IIc), z.B. Chloralkinone wie 1-Chlor-4-hexin-3-on, erhältlich z.B. durch Umsetzung von Aldehyden $HOC-A-X^1$ mit Na-Alkinen $R^2-C\equiv CNa$ und Oxydation der erhaltenen Carbinole $R^2-C\equiv C-CHOH-A-X^1$;
- d) die Alkeninone $R^2-C\equiv C-CO-C_nH_{2n-1}$ (IId), z.B. 1-Hexen-4-in-3-on, erhältlich z.B. durch Umsetzung von ungesättigten Aldehyden $HOC-C_nH_{2n-1}$ mit Na-Alkinen $R^2-C\equiv CNa$ und Oxydation der erhaltenen Carbinole $R^2-C\equiv C-CHOH-C_nH_{2n-1}$;
- e) die Alkenone $R^2-CH=CX^1-CO-A-X^1$ (IIe), z.B. Dichloralkenone wie 1,4-Dichlor-4-hexen-3-on, erhältlich z.B. durch Anlagerung von ungesättigten Fettsäurederivaten $R^2-CH=CX^1-COX^1$ (z.B. $R^2-CH=CCl-COCl$) an Alkene C_nH_{2n} in Gegenwart von $AlCl_3$;
- f) die Alkadienone $R^2-CH=CX^1-CO-C_nH_{2n-1}$ (IIIf), z.B. Chloralkadienone wie 4-Chlor-1,4-hexadien-3-on, erhältlich z.B. durch HX^1 -Abspaltung aus IIe;
- g) die Alkanone $R^2-CHX^1-CHX^1-CO-A-X^1$ (IIg), z.B. Trichloralkanone wie 1,4,5-Trichlor-hexan-3-on, erhältlich z.B. durch Anlagerung von Fettsäurederivaten $R^2-CHX^1-CHX^1-COX^1$ (z.B. $R^2-CHCl-CHCl-COCl$) an Alkene C_nH_{2n} in Gegenwart von $AlCl_3$;

- h) die Alkenone $R^2-CHX^1-CHX^1-CO-C_nH_{2n-1}$ (IIh), z.B. Dichloralkenone wie 4,5-Dichlor-1-hexen-3-on, erhältlich z.B. durch HX^1 -Abspaltung aus IIg, besonders aus Ausgangsstoffen mit verschiedenen X^1 -Resten wie 1-Brom-4,5-dichlorhexan-3-on;
- i) die Alkenone $R^2-CO-CH=CX^1-A-X^1$ (IIIi), z.B. Dichloralkenone wie 4,6-Dichlor-3-hexen-2-on, erhältlich z.B. durch Anlagerung von Fettsäurederivaten R^2-CO-X^1 (wie R^2-COCl) an Alkine $HC\equiv C-A-X^1$;
- j) die Alkadienone $R^2-CO-CH=CX^1-C_nH_{2n-1}$ (IIj), z.B. Chloralkadienone wie 4-Chlor-3,5-hexadien-2-on, erhältlich z.B. durch HX^1 -Abspaltung aus IIIi;
- k) die Alkinone $R^2-CO-C\equiv C-A-X^1$ (IIk), z.B. Chloralkinone wie 6-Chlor-3-hexin-2-on, erhältlich z.B. durch Umsetzung von Aldehyden R^2-CHO mit Na-Alkinen- $NaC\equiv C-A-X^1$ und Oxydation der erhaltenen Carbinole $R^2-CHOH-C\equiv C-A-X^1$ oder durch Reaktion von Ketoalkinolen $R^2-CO-C\equiv C-A-OH$ mit z.B. $SOCl_2$ oder PBr_3 ;
- l) die Alkeninone $R^2-CO-C\equiv C-C_nH_{2n-1}$ (IIIl), z.B. 5-Hexen-3-in-2-on, erhältlich z.B. durch Umsetzung von Aldehyden R^2-CHO mit Na-Alkinen $NaC\equiv C-C_nH_{2n-1}$ und Oxydation der erhaltenen Carbinole $R^2-CHOH-C\equiv C-C_nH_{2n-1}$;
- m) die Alkenone $R^2-CO-CX^1=CH-A-X^1$ (IIIm), z.B. Dichloralkenone wie 3,6-Dichlor-3-hexen-2-on, erhältlich z.B. durch HX^1 -Abspaltung aus IIo (siehe unten);
- n) die Alkadienone $R^2-CO-CX^1=CH-C_nH_{2n-1}$ (IIIn), z.B. Chloralkadienone wie 3-Chlor-3,5-hexadien-2-on, erhältlich z.B. durch HX^1 -Abspaltung aus IIIm oder IIo (siehe unten);

- o) die Alkanone $R^2-CO-CHX^1-CHX^1-A-X^1$ (IIo), z.B. Trichloralkanone wie 3,4,6-Trichlorhexan-2-on, erhältlich z.B. durch $(X^1)_2$ -Anlagerung (z.B. Chloranlagerung) an Alkenone $R^2-CO-CH=CH-A-X^1$;
- p) die Alkenone $R^2-CO-CHX^1-CHX^1-C_nH_{2n-1}$ (IIp), z.B. Dichloralkenone wie 3,4-Dichlor-5-hexen-2-on, erhältlich z.B. durch HX^1 -Abspaltung aus IIo, besonders aus Ausgangsstoffen mit verschiedenen Resten X^1 wie 3,4-Dichlor-6-brom-hexan-2-on.

Diese verschiedenen Carbonyl-Verbindungen der Formel II zerfallen in zwei Gruppen von Verbindungen (IIa - IIh einerseits und IIIi - IIp andererseits), die durch ein- oder mehrfache Anlagerung oder Abspaltung von HX^1 ineinander umgewandelt werden können. Beispielsweise kann IIg durch HX^1 -Abspaltung über IIa und IIc in IId übergehen.

Da die anschließenden Umsetzungen mit dem Aryl-piperazin-H-Z (III) bzw. mit dem Hydrazin-Derivat $R^1-NH-NH_2$ (IV) mindestens teilweise unter Bedingungen verlaufen, bei denen HX^1 abgespalten werden kann, ist es möglich, daß einzelne Ausgangsstoffe der Formel II nicht isoliert, sondern nur in situ erhalten bzw. durchlaufen werden. Aus dem gleichen Grund ist es möglich und in einer Reihe von Fällen auch vorteilhaft, Gemische verschiedener Verbindungen der Formel II in die Reaktion einzusetzen. Zusätzlich zu den Einzelverbindungen der Formel II können in diesen Gemischen noch Vorläufer der Verbindungen II enthalten sein, aus denen diese erst in situ gebildet werden. So ist es z.B. auch möglich, Derivate von Verbindungen der Formel II zu verwenden, in denen die Carbonylgruppe funktionell abgewandelt ist.

Eine besonders vorteilhafte Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß man anstelle der Verbindung II ein Gemisch verwendet, das durch Einwirkung eines Fettsäurederivats der Formel $X^1\text{-CO-A-X}^1$ (z.B. 3-Chlor-propionylchlorid) auf ein Alken der Formel $R^2\text{-CX}^1\text{=CH}_2$ (z.B. 2-Chlorpropen) erhalten wird und das neben den entsprechenden Verbindungen IIa und IIb in der Hauptsache aus trisubstituierten Ketonen der Formel $R^2\text{-C(X}^1\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-CO-A-X}^1$ (z.B. 1,5,5-Trichlorhexan-3-on) besteht. Man kann dieses Gemisch mit einer Base, die eine HX^1 -Abspaltung bewirkt, behandeln und gewünschtenfalls die entstehenden Produkte, z.B. IIa, isolieren; präparativ vorteilhafter ist es jedoch, das Gemisch direkt in die Reaktion einzusetzen, wobei dann die Ausgangsstoffe IIa bzw. IIb in situ entstehen.

Einzelne der genannten Ausgangsverbindungen, z.B. die Alkenone IIa, können außerdem in Form von cis- und trans-Isomeren vorliegen. Sie können in Form eines Gemisches dieser Isomeren oder auch in Form der reinen isolierten cis- bzw. trans-Komponenten eingesetzt werden.

Sind in einer Verbindung II mehrere Reste X^1 vorhanden, so sind sie vorzugsweise gleich; sie können jedoch auch voneinander verschieden sein. Aus Zweckmäßigkeitsgründen ist X^1 vorzugsweise Cl. In einzelnen Fällen kann es jedoch präparativ vorteilhaft sein, Ausgangsverbindungen mit anderen Resten X^1 zu verwenden. Beispielsweise sind Dibrom-alkenone der Formel $R^2\text{-CBr=CH-CO-A-Br}$ (IIa; beide $X^1 = \text{Br}$) erhältlich durch Anlagerung von Bromfettsäurebromiden der Formel Br-CO-A-Br an Alkine der Formel $R^2\text{-C}\equiv\text{CH}$ in Gegenwart von AlCl_3 . Acyloxy-alkenone der Formel $R^2\text{-C(OAcyl)=CH-CO-A-Cl}$ (IIa, $X^1 = \text{OAcyl}$ bzw. Cl) sind herstellbar durch Umsetzung von Chlorfettsäurechloriden der Formel Cl-CO-A-Cl mit Isoalkenylacylaten der Formel $R^2\text{-C(OAcyl)=CH}_2$ in Gegenwart von Lewis-Säuren wie AlCl_3 . Analog führt eine Umsetzung von Chlorfett-

säurechloriden mit Isoalkenyläthern der Formel $R^2-C(OR^4)=CH_2$ (bzw. Isoalkenylthioäthern der Formel $R^2-C(SR^4)=CH_2$) zu Aetherketonen der Formel $R^2-C(OR^4)=CH-CO-A-Cl$ (bzw. zu Thioätherketonen der Formel $R^2-C(SR^4)=CH-CO-A-Cl$).

Die Aryl-piperazine der Formel H-Z (III) sind bekannt.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln II und III : kann im Molverhältnis 1:1 oder in Gegenwart eines Ueberschusses eines der Reaktionspartner erfolgen. In vielen Fällen ist es zweckmäßig, einen Ueberschuß des Arylpiperazins III zu verwenden, insbesondere dann, wenn mehrere Gruppen X^1 in der Verbindung II enthalten sind. Ein Ueberschuß der einen Reaktionskomponente kann gleichzeitig als Lösungsmittel dienen. Zweckmäßig wird die Umsetzung jedoch in Gegenwart eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels durchgeführt. Als solche eignen sich beispielsweise: Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Cyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol; Aether wie Diäthyläther, Diisopropyläther, 1,2-Dimethoxyäthan, Tetrahydrofuran, Dioxan; Nitrile wie Acetonitril; Alkohole wie Methanol, Aethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder 2-Aethoxyäthanol; Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Tetramethylharnstoff, Hexamethylphosphorsäuretriamid; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Trichloräthylen, 1,2-Dichloräthan, Chlorbenzol; Ketone wie Aceton oder Butanon. Ferner eignen sich Gemische dieser Lösungsmittel untereinander oder mit Wasser. Acetonitril ist als Lösungsmittel besonders gut geeignet. Die Umsetzung wird zweckmäßig bei Temperaturen zwischen -20 und $+150^\circ$ durchgeführt, vorzugsweise zwischen 20 und 100° . In der Regel erfolgt sie bereits bei Raumtemperatur glatt. Die Reaktionszeiten bewegen sich zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen, je nach dem verwendeten Ausgangsstoff und der gewählten Temperatur. Es ist auch mög-

lich, ein säurebindendes Mittel zuzusetzen, z.B. eine organische Base wie Triäthylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.

Es ist möglich, das gebildete Produkt der Formel Ia, z.B. vor der weiteren Umsetzung mit dem Hydrazinderivat IV, in ein anderes Produkt der Formel Ia umzuwandeln. Insbesondere ist von praktischer Bedeutung die Umwandlung eines Produktes Ia ($X^1 = Cl$ oder ein anderer Rest) in ein Piperazinderivat vom Typ Ia ($X^1 = Z$). Diese Zwischenprodukte entstehen, wenn man bei der Reaktion von II mit III einen Ueberschuß Arylpiperazin III verwendet.

Unter den Verbindungen der Formel Ia seien dementsprechend hervorgehoben:

- a) die Alkenone $R^2-CX^1=CH-CO-A-Z$ (Iaa), z.B. die Chloralkenone $R^2-CCl=CH-CO-A-Z$ wie cis- oder trans-1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on, oder die Bis-piperazinoketone $R^2-CZ=CH-CO-AZ$ wie 1,5-Bis-(4-m-chlorphenylpiperazino)-4-hexen-3-on;
- b) die Alkinone $R^2-C\equiv C-CO-A-Z$ (Iab), z.B. 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-4-hexin-3-on;
- c) die Alkenone $R^2-CH=CX^1-CO-A-Z$ (Iac), z.B. die Chloralkenone $R^2-CH=CCl-CO-A-Z$ wie cis- oder trans-1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-4-chlor-4-hexen-3-on, oder die Bis-piperazino-ketone $R^2-CH=CZ-CO-A-Z$ wie 1,4-Bis-(4-m-chlorphenylpiperazino)-4-hexen-3-on;
- d) die Alkanone $R^2-CHX^1-CHX^1-CO-A-Z$ (Iad), z.B. die Dichloralkanone $R^2-CHCl-CHCl-CO-AZ$ wie 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-4,5-dichlor-hexan-3-on;

- e) die Alkenone $R^2-CO-CH=CX^1-A-Z$ (Iae), z.B. die Chlor-
alkenone $R^2-CO-CH=CCl-A-Z$ wie 4-Chlor-6-(4-m-chlorphenyl-
piperazino)-3-hexen-2-on;
- f) die Alkinone $R^2-CO-C\equiv C-A-Z$ (Iaf), z.B. 6-(4-m-Chlor-
phenylpiperazino)-3-hexin-2-on;
- g) die Alkenone $R^2-CO-CX^1=CH-A-Z$ (Iag), z.B. die Chlor-
alkenone $R^2-CO-CCl=CH-A-Z$ wie cis- oder trans-3-Chlor-
6-(4-m-chlorphenylpiperazino)-3-hexen-2-on oder die Bis-
piperazino-ketone $R^2-CO-CZ=CH-A-Z$ wie 3,6-Bis-(4-m-
chlorphenylpiperazino)-3-hexen-2-on;
- h) die Alkanone $R^2-CO-CHX^1-CHX^1-A-Z$ (Iah), z.B. die
Dichloralkanone $R^2-CO-CHCl-CHCl-A-Z$ wie 3,4-Dichlor-
6-(4-m-chlorphenylpiperazino)-hexan-2-on.

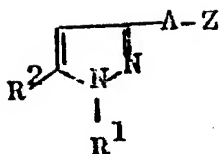
Die bevorzugten Chlor-piperazino-ketone der Formel Ia ($X^1 = Cl$), insbesondere diejenigen der Formel Iaa, können z.B. durch Umsetzung mit Arylpiperazinen (III), anderen primären oder sekundären, z.B. aliphatischen oder aromatischen Aminen bzw. Diaminen, Alkalimetallsulfiden-hydrogensulfiden, -alkoholaten, -phenolaten, -mercaptiden, oder Acylhydrazinen in andere Verbindungen der Formel Ia umgewandelt werden, in denen X^1 z.B. Z, NR^5R^6 , SR^4 , SH, OR^4 oder $NH-NH-COR^3$ bedeutet. Alle diese können durch Umsetzung mit Hydrazinderivaten der Formel IV, falls gewünscht, wie unten beschrieben in Pyrazolderivate der Formel Ib umgewandelt werden. Typische Produkte sind z.B. die von der Formel Iaa abgeleiteten mit den folgenden Teilformeln: die oben genannten Bis-piperazino-ketone $R^2-CZ=CH-CO-A-Z$; die Aminoketone $R^2-C(NR^5R^6)=CH-CO-A-Z$, z.B. die Arylaminoketone $R^2-C(NHAr)=CH-CO-A-Z$, die Alkylaminoketone

$R^2-C(NHAlkyl)=CH-CO-A-Z$, die Dialkylaminoketone
 $R^2-C(NAlkyl_2)=CH-CO-A-Z$, die Pyrrolidino-, Piperidino-
 oder Morpholinoketone (Iaa, $X^1 = \text{Pyrrolidino, Piperidino}$
 oder Morpholino); die Thioätherketone $R^2-C(SAlkyl)=CH-CO-A-Z$,
 $R^2-C(SAryl)=CH-CO-AZ$ oder $S(-CR^2=CH-CO-A-Z)_2$; die Mercapto-
 ketone $R^2-C(SH)=CH-CO-A-Z$; die Aetherketone
 $R^2-C(OAlkyl)=CH-CO-A-Z$, $R^2-C(OAryl)=CH-CO-A-Z$ oder
 $O(-CR^2=CH-CO-A-Z)_2$; die Acylhydrazinoketone
 $R^2-C(NH-NH-COR^3)=CH-CO-A-Z$.

Falls gewünscht, kann das gebildete Produkt Ia mit einem
 Hydrazinderivat IV zu einem Pyrazol der Formel Ib umge-
 setzt werden. Diese Reaktion kann in an sich bekannter Weise
 erfolgen, zweckmäßig in einem der angegebenen inerten
 Lösungsmittel. Als Hydrazinderivate eignen sich beispiels-
 weise Hydrazin, vorzugsweise in Form einer 80 %igen wässrigen
 Lösung seines Hydrats, ferner Methylhydrazin, Phenylhydrazin,
 Acetylhydrazin usw. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig bei
 Temperaturen zwischen 0° und 100° und ist nach einigen Minu-
 ten bis 10 Stunden beendet. Es ist auch möglich, das Hydrazin-
 derivat in situ herzustellen, indem man z.B. eine wässrige
 oder alkoholische Lösung seines Sulfats oder Hydrochlorids
 mit äquivalenten Mengen Natronlauge oder Kalilauge versetzt.

Die Aufarbeitung der erhaltenen Reaktionsgemische ist nicht
 schwierig und erfolgt mit Hilfe der üblichen Extraktions-,
 Destillations- und Kristallisationsmethoden.

Ist in dem Hydrazinderivat IV der Rest R^1 verschieden von H,
 so können bei der Umsetzung mit Ia zu Ib zwei Isomere ent-
 stehen, die sich durch die Lage der Doppelbindungen und des
 Restes R^1 im Pyrazolring unterscheiden; diese Isomeren ent-
 sprechen den Verbindungen der Formeln Iba bzw. Ibb:



Iba



Ibb

Die Bildung eines Gemisches dieser Isomeren gehört ebenso zum Gegenstand dieser Erfindung wie die Bildung der reinen Isomeren.

Es ist auch möglich, reine Isomere der Formeln Iba bzw. Ibb (z.B. solche mit $R^1 = COR^3$) durch Erwärmen ineinander umzuwandeln, wobei sich das thermodynamisch stabilere Isomere bzw. wieder Gemische bilden können. Man kann umgekehrt durch Erwärmen auch ein reines Isomeres, vorzugsweise das thermodynamisch stabilere, aus dem Gemisch erhalten. Gemische aus Verbindungen der Formeln Iba und Ibb können in bekannter Weise auf Grund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit, gegebenenfalls auch durch chromatographische Methoden getrennt werden.

Die Verbindungen der Formel I können mit einer Säure in üblicher Weise in die zugehörigen Säureadditionssalze übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen solche Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So eignen sich organische und anorganische Säuren, wie z.B. aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon- oder Sulfon-

säuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diäthylelessigsäure, Malonsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Aminocarbonsäuren, Sulfaminsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methansulfonsäure, Aethandisulfonsäure, 2-Hydroxyäthansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, oder Phosphorsäuren, wie Orthophosphorsäure.

Umgekehrt können die freien Basen der Formel I aus ihren Salzen, falls gewünscht, durch Behandeln mit einer Base wie NaOH, KOH, Na_2CO_3 oder K_2CO_3 erhalten werden.

Die Verfahrensprodukte können im Gemisch mit üblichen Arzneimittelträgern in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden.

Beispiel 1

- a) Eine Lösung von 1,30 g cis-5-Chlor-1,4-hexadien-3-on in 8 ml Aether und eine Lösung von 1,97 g 1-m-Chlorphenylpiperazin in 8 ml Aether werden zusammengegeben. Man läßt 15 Minuten stehen, dampft ein und erhält cis-1-(4-m-Chlorphenyl-piperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on, F. 65 - 74°.

Analog erhält man aus trans-5-Chlor-1,4-hexadien-3-on das trans-1-(4-m-Chlorphenyl-piperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on (F. 76 - 77°), aus Gemischen von cis- und trans-5-Chlor-1,4-hexadien-3-on Gemische von cis- und trans-1-(4-m-Chlorphenyl-piperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on.

Analog erhält man mit 1-Phenylpiperazin, 1-o-Chlorphenylpiperazin, 1-p-Chlorphenylpiperazin, 1-m-Tolylpiperazin, 1-p-Tolylpiperazin, 1-m-tert.-Butylphenylpiperazin bzw. 1-p-Methoxyphenylpiperazin:

cis-1-(4-Phenylpiperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on
trans-1-(4-Phenylpiperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on
cis-1-(4-o-Chlorphenylpiperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on
trans-1-(4-o-Chlorphenylpiperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on
cis-1-(4-p-Chlorphenylpiperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on
trans-1-(4-p-Chlorphenylpiperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on
cis-1-(4-m-Tolylpiperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on
trans-1-(4-m-Tolylpiperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on

cis-1-(4-p-Tolylpiperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on
trans-1-(4-p-Tolylpiperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on
cis-1-(4-m-tert.-Butylphenylpiperazino)-5-chlor-4-hexen-
3-on
trans-1-(4-m-tert.-Butylphenylpiperazino)-5-chlor-4-
hexen-3-on
cis-1-(4-p-Methoxyphenylpiperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on
trans-1-(4-p-Methoxyphenylpiperazino)-5-chlor-4-hexen-
3-on
cis-1-(4-m-Trifluormethylphenylpiperazino)-5-chlor-
4-hexen-3-on
trans-1-(4-m-Trifluormethylphenylpiperazino)-5-chlor-
4-hexen-3-on.

Die Ausgangsstoffe können wie folgt erhalten werden:

Durch Umsetzung äquimolarer Mengen Phosphorpentachlorid und Aceton erhält man gasförmiges 2-Chlorpropen und leitet dieses im Ueberschuß unter Rühren in eine auf 0° gekühlte Vorlage, in der sich 270 ml CCl₄, 120 g AlCl₃ und 114 g 3-Chlor-propionylchlorid befinden. Man gießt das Reaktionsgemisch auf Eiswasser, läßt so 30 Minuten stehen, trennt die organische Schicht ab und extrahiert die wässerige Phase noch mehrfach mit CCl₄. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält ein Gemisch (nachstehend als "Gemisch A" bezeichnet), das nach dem Kernresonanzspektrum zu etwa 65 Mol% aus 1,5,5-Trichlorhexan-3-on, zu etwa 28 Mol% aus trans-1,5-Dichlor-4-hexen-3-on und zu etwa 7 Mol% aus cis-1,5-Dichlor-4-hexen-3-on besteht; daneben sind Spuren cis- und trans-5-Chlor-1,4-hexadien-3-on vorhanden.

95,4 g "Gemisch A" werden in 1 l Acetonitril gelöst und unter Kühlen und Rühren in einer Stickstoffatmosphäre tropfenweise innerhalb 1 Stunde bei 10 - 20° mit 84 g Triäthylamin versetzt. Man rührt noch 1 Stunde bei Raumtemperatur, destilliert das Lösungsmittel ab und behandelt den Rückstand mit Aether. Die erhaltene ätherische Lösung wird getrocknet, eingedampft und der Rückstand ("B") an Kieselgel mit Petroläther/Aether chromatographiert. Man dampft die Eluate (getrennt) ein, destilliert sie und erhält trans-5-Chlor-1,4-hexadien-3-on (Kp. 55 - 56°/16mm) und cis-5-Chlor-1,4-hexadien-3-on (Kp. 79 - 81°/16 mm).

Verzichtet man auf die Chromatographie und destilliert den Rückstand "B" direkt, so erhält man ein Gemisch (Kp. 60 - 80°/20 mm) aus trans- und cis-5-Chlor-1,4-hexadien-3-on.

- b) Eine Lösung von 3,27 g cis- oder trans-1-m-Chlorphenyl-piperazino-5-chlor-4-hexen-3-on (oder Isomerengemisch) in 25 ml Acetonitril wird mit 1,25 g 80 %igem Hydrazinhydrat unter Umschütteln versetzt. Man läßt 1 Stunde stehen, dampft ein, arbeitet mit Benzol/Wasser auf, filtriert die Benzolphase über Kieselgel und erhält 1- $\overline{2}$ -(5-Methylpyrazolyl-3)-äthyl-4-m-chlorphenyl-piperazin; F. 106°. Dihydrochlorid, F. 230°. Trihydrochlorid, F. 225 - 226°.

Analog erhält man durch Umsetzung der entsprechenden 1-(4-Aryl-piperazino)-5-chlor-4-hexen-3-one mit Hydrazinhydrat:

1- $\overline{2}$ -(5-Methylpyrazolyl-3)-äthyl-4-phenyl-piperazin,
Dihydrochlorid-Hydrat, F. 174 - 176°;

1- $\overline{2}$ -(5-Methylpyrazolyl-3)-äthyl-4-o-chlorphenyl-piperazin,
Dihydrochlorid, F. 216 - 218°;

- 1-2-(5-Methylpyrazolyl-3)-äthyl-7-4-p-chlorphenyl-piperazin,
Trihydrochlorid, F. 218 - 220°;
1-2-(5-Methylpyrazolyl-3)-äthyl-7-4-m-tolyl-piperazin,
F. 99 - 100°; Trihydrochlorid-Dihydrat, F. 234 - 236°;
1-2-(5-Methylpyrazolyl-3)-äthyl-7-4-p-tolyl-piperazin,
Trihydrochlorid-Dihydrat, F. 226 - 228°;
1-2-(5-Methylpyrazolyl-3)-äthyl-7-4-m-tert.-butylphenyl-
piperazin, Trihydrochlorid, F. 231 - 233°;
1-2-(5-Methylpyrazolyl-3)-äthyl-7-4-p-methoxyphenyl-
piperazin, Trihydrochlorid-Hydrat, F. 250 - 252°;
1-2-(5-Methylpyrazolyl-3)-äthyl-7-4-m-trifluormethylphenyl-
piperazin, Trihydrochlorid, F. 231 - 233°.

Beispiel 2

- a) Eine Lösung von 1,30 g cis- oder trans-5-Chlor-1,4-hexadien-3-on in 13 ml Acetonitril wird tropfenweise unter Rühren und Kühlen mit einer Lösung von 5,85 g m-Chlorphenylpiperazin in 10 ml Acetonitril versetzt. Man läßt 2 Tage bei 20° und 3 weitere Tage bei 0° stehen, filtriert das ausgefallene m-Chlorphenylpiperazin-hydrochlorid ab, dampft das Filtrat ein und erhält trans-1,5-Bis-(4-m-chlorphenylpiperazino)-4-hexen-3-on als zähes Öl, das sich beim Versuch einer Aufreinigung durch Chromatographie oder Destillation zersetzt.

Analog erhält man aus den entsprechenden Arylpiperazinen:

trans-1,5-Bis-(4-phenylpiperazino)-4-hexen-3-on

trans-1,5-Bis-(4-o-chlorphenylpiperazino)-4-hexen-3-on
trans-1,5-Bis-(4-p-chlorphenylpiperazino)-4-hexen-3-on
trans-1,5-Bis-(4-m-tolylpiperazino)-4-hexen-3-on
trans-1,5-Bis-(4-p-tolylpiperazino)-4-hexen-3-on
trans-1,5-Bis-(4-m-tert.-butylphenylpiperazino)-
4-hexen-3-on
trans-1,5-Bis-(4-p-methoxyphenylpiperazino)-4-hexen-
3-on
trans-1,5-Bis-(4-m-trifluormethylphenylpiperazino)-
4-hexen-3-on.

- b) 4,87 g rohes trans-1,5-Bis-(4-m-chlorphenylpiperazino)-4-hexen-3-on werden in 40 ml Acetonitril gelöst, mit 0,64 g 80 %igem Hydrazinhydrat versetzt und 1 Stunde gerührt. Man arbeitet nach der in Beispiel 1b) angegebenen Methode auf und erhält 1- $\overline{2}$ -(5-Methylpyrazolyl-3)-äthyl-7-4-m-chlorphenyl-piperazin, F. 106°.
- c) Eine Lösung von 4,87 g rohem trans-1,5-Bis-(4-m-chlorphenylpiperazino)-4-hexen-3-on in 40 ml Acetonitril wird mit 0,46 g Methylhydrazin versetzt, eine Stunde gekocht und eingedampft. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel mit Aceton/Benzol/Chloroform/Methanol (8:6:4:1) und erhält 1- $\overline{2}$ -(1,5-Dimethylpyrazolyl-3)-äthyl-7-4-m-chlorphenyl-piperazin (Dihydrochlorid, F. 200 - 201°) und 1- $\overline{2}$ -(1,3-Dimethylpyrazolyl-5)-äthyl-7-4-m-chlorphenyl-piperazin (Trihydrochlorid-Hydrat, F. 209-210°).

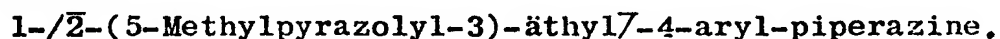
Analog erhält man durch Umsetzung mit Phenylhydrazin (3 Stunden bei 82°; Lösungsmittel für die Chromatographie Benzol/Aethylacetat 3:2):

1- $\overline{2}$ -(1-Phenyl-5-methylpyrazolyl-3)-äthyl-7-4-m-chlorphenyl-piperazin (F. 70 - 71°; Trihydrochlorid-Hydrat, F. 190 - 195°) und 1- $\overline{2}$ -(1-Phenyl-3-methylpyrazolyl-5)-äthyl-7-4-m-chlorphenyl-piperazin (Diperchlorat-Hemihydrat, F. 230 - 232°).

Beispiel 3

Zu einer Lösung von 4,4 g "Gemisch A" (vgl. Beispiel 1a) in 100 ml Acetonitril tropft man eine Lösung von 19,7 g 1-m-Chlorphenylpiperazin in 40 ml Acetonitril unter Rühren, kocht eine Stunde, kühlt ab und saugt das gebildete 1-m-Chlorphenylpiperazin-hydrochlorid ab. Das Filtrat enthält 1,5-Bis-(4-m-chlorphenylpiperazino)-4-hexen-3-on, das nicht isoliert wird. Es wird unter Rühren mit 1,8 ml 80 %igem Hydrazinhydrat versetzt, noch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eingedampft. Man löst den Rückstand in einem Gemisch aus Aceton, Benzol, Chloroform und Methanol (4:3:2:1), filtriert über Kieselgel, dampft ein und erhält 1-2-(5-Methylpyrazolyl-3)-äthyl-4-m-chlorphenyl-piperazin, F. 106°. Aus dem Kieselgel läßt sich 1-m-Chlorphenylpiperazin zurückgewinnen.

Analog erhält man aus den entsprechenden Arylpiperazinen über die entsprechenden 1,5-Bis-arylpiperazino-4-hexen-3-one die entsprechenden



Beispiel 4

- a) Zu einer Lösung von 1,67 g eines 3:1-Gemisches (Kp. 68-72°/1 mm) aus trans- und cis-1,5-Dichlor-4-hexen-3-on in 12 ml Aether tropft man unter Rühren und Kühlen eine Lösung von 3,94 g 1-m-Chlorphenylpiperazin. Man läßt 1 Stunde bei 20° stehen, filtriert, dampft das Filtrat ein und erhält 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on (Isomerengemisch, ölig).

Das Ausgangs-Gemisch ist erhältlich durch 1stündiges Kochen von 19,1 g "Gemisch A" (vgl. Beispiel 1a) mit 20 g Dimethylanilin in 150 ml Acetonitril unter N_2 oder durch Zutropfen von 740 g 1,2-Dichlorpropan zu einer Lösung von 918 g KOH in 3,3 l Diäthylenglykolmonoäthyläther bei 150° und Einleiten des so gebildeten Propins in ein Gemisch von 456 g 86 %igem 3-Chlorpropionylchlorid, 480 g $AlCl_3$ und 1,3 l Chloroform bei $0 - 5^\circ$.

b) Jeweils 3,27 g 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on (Isomerengemisch) werden mit nachstehenden Verbindungen (Bedingungen in Klammern) umgesetzt:

- ba) 3,93 g 1-m-Chlorphenylpiperazin (in 25 ml Acetonitril; 1 Stunde bei 82°);
- bb) 2,55 g m-Chloranilin (in 50 ml Acetonitril; 6 Stunden bei 82°);
- bc) 1,74 g Morphin (in 50 ml Acetonitril; 1 Stunde bei 25°);
- bd) 1,46 g n-Butylamin (in 50 ml Acetonitril; 2 Stunden bei 82°);
- be) 1,2 g $Na_2S \cdot 9H_2O$ (in 20 ml Acetonitril/Methanol 1:1; 16 Stunden bei 25°);
- bf) 0,68 g Natriumäthylat (in 20 ml Acetonitril/Methanol 1:1; 1 Stunde bei 25°);
- bg) 1,16 g Natriumphenolat (wie be);
- bh) Kaliumhydrogensulfid (erhalten durch Sättigen einer Lösung von 0,56 g KOH in 40 ml N-Methylpyrrolidon mit H_2S ; 1 Stunde bei $15 - 30^\circ$);

- bi) 0,84 g Natriumäthylmercaptid (in 40 ml N-Methylpyrrolidon; 2 Stunden bei 25°);
- bj) 1,48 g Acetylhydrazin (in 30 ml Acetonitril; 30 Minuten bei 82°);
- bk) 1,56 Aethylendiamin-monohydrat (in 30 ml Acetonitril; 60 Stunden bei 25°);

Nach Filtration, Eindampfen und Chromatographie an Kieselgel werden folgende Substanzen erhalten:

- ba) trans-1,5-Bis-(4-m-chlorphenylpiperazino)-4-hexen-3-on, ölig;
- bb) cis-1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-5-m-chloranilino-4-hexen-3-on, F. 110 - 113°;
- bc) trans-1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-5-morpholino-4-hexen-3-on, ölig;
- bd) cis-1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-5-n-butylamino-4-hexen-3-on, ölig, F. 47 - 48°;
- be) Bis-I-(4-m-chlorphenylpiperazino)-3-oxo-4-hexen-5-yl7-sulfid, ölig;
- bf) 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-5-äthoxy-4-hexen-3-on (cis-trans-Isomerengemisch), ölig;
- bg) 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-5-phenoxy-4-hexen-3-on (cis-trans-Isomerengemisch), ölig;
- bh) 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-5-mercapto-4-hexen-3-on (cis-trans-Isomerengemisch; Aufarbeitung mit Wasser und Aether), ölig;
- bi) 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-5-äthylmercapto-4-hexen-3-on (cis-trans-Isomerengemisch; Aufarbeitung mit Wasser und Benzol), ölig;
- bj) cis-1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-5-acetylhydrazino-4-hexen-3-on, F. 105 - 107°;
- bk) cis,cis-N,N'-Bis-6-(4-m-chlorphenylpiperazino)-2-hexen-4-on-2-yl7-äthylendiamin, F. 120°.

- c) Eine Lösung von 3,27 g 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-5-chlor-4-hexen-3-on (Isomerengemisch) in 80 ml Tetrahydrofuran wird mit gasförmigem NH_3 gesättigt, 2 Tage bei 20° stehengelassen, nochmals mit NH_3 gesättigt und weitere 2 Tage bei 20° gehalten. Man dampft ein, chromatographiert über Kieselgel mit Chloroform/Methanol und erhält öliges 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-5-amino-4-hexen-3-on (Isomerengemisch), das sofort weiterverarbeitet wird.
- d) Einstündige Umsetzung der nach Abschnitt ba), bb), bc), bd), be), bf), bg), bh), bi), bj), bk) oder c) erhaltenen Produkte mit Hydrazinhydrat in Acetonitril oder Methanol analog Beispiel 1b) führt zu 1,2-(5-Methylpyrazolyl-3)-äthyl-4-m-chlorphenyl-piperazin, F. 106° .

Beispiel 5

- a) Man versetzt eine Lösung von 1,90 g 1-Chlor-5-acetoxy-4-hexen-3-on (erhältlich durch Umsetzung von Isopropenylacetat mit 3-Chlorpropionylchlorid in Gegenwart von AlCl_3) in 15 ml Acetonitril tropfenweise unter Kühlung und Rühren mit einer Lösung von 3,93 g 1-m-Chlorphenylpiperazin in 10 ml Acetonitril, läßt 1 Stunde bei 25° stehen, filtriert, dampft das Filtrat ein, extrahiert den Rückstand mit Aether, dampft erneut ein und erhält öliges 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-5-acetoxy-4-hexen-3-on.

Analog erhält man durch Umsetzung von

- 1-Chlor-5-äthoxy-4-hexen-3-on
- 1-Chlor-5-phenoxy-4-hexen-3-on
- 1-Chlor-5-äthylmercapto-4-hexen-3-on

(jeweils erhältlich aus Aethyl-isopropenyläther bzw. Phenyl-isopropenyläther bzw. Aethyl-isopropenyl-sulfid mit 3-Chlorpropionylchlorid in Gegenwart von AlCl_3) mit 1-m-Chlorphenylpiperazin:

1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-5-äthoxy-4-hexen-3-on
1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-5-phenoxy-4-hexen-3-on
1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-5-äthylmercapto-4-hexen-3-on.

b) Die nach a) erhaltenen Produkte werden analog Beispiel 1b) mit Hydrazinhydrat in 1-/2-(5-Methylpyrazolyl-3)-äthyl-4-m-chlorphenyl-piperazin (F. 106°) übergeführt.

Beispiel 6

Zu einer Lösung von 1,67 g 4,6-Dichlor-3-hexen-2-on (erhältlich durch Umsetzung von 4-Chlor-1-butin mit Acetylchlorid in 40 ml Acetonitril) tropft man eine Lösung von 7,87 g 1-m-Chlorphenylpiperazin in 15 ml Acetonitril unter Rühren, kocht eine Stunde, kühlt ab und saugt das gebildete 1-m-Chlorphenylpiperazin-hydrochlorid ab. Das Filtrat enthält 4,6-Bis-(4-m-chlorphenylpiperazino)-3-hexen-2-on, das nicht isoliert wird. Es wird unter Rühren mit 0,8 ml 80 %igem Hydrazinhydrat versetzt, noch 2 Stunden bei 25° gerührt und eingedampft. Man löst den Rückstand in einem Gemisch aus Aceton, Benzol, Chloroform und Methanol (4:3:2:1), filtriert über Kieselgel, dampft ein und erhält 1-/2-(5-Methylpyrazolyl-3)-äthyl-4-m-chlorphenyl-piperazin, F. 106° .

Beispiel 7

Zu einer Lösung von 9,4 g 1-Hexen-4-in-3-on in 200 ml Acetonitril tropft man eine Lösung von 38,4 g 1-m-Chlorphenylpiperazin in 80 ml Acetonitril unter Rühren, kocht eine Stunde

und setzt das erhaltene 1,5-Bis-(4-m-chlorphenylpiperazino)-4-hexen-3-on analog Beispiel 3 mit Hydrazinhydrat zu 1-2-(5-Methylpyrazolyl-3)-äthyl7-4-m-chlorphenylpiperazin (F. 106°) um.

Die gleiche Verbindung wird analog aus 5-Hexen-3-in-2-on (erhältlich durch Umsetzung von Acetaldehyd mit der Na-Verbindung des 1-Butin-3-ens zu 5-Hexen-3-in-2-ol und Oxydation mit MnO₂) über 4,6-Bis-(4-m-chlorphenylpiperazino)-3-hexen-2-on erhalten.

Beispiel 8

Zu einer Lösung von 1,44 g trans-2-Chlor-2,5-heptadien-4-on (erhältlich durch Reaktion von 2-Chlorpropen mit 3-Chlorbuttersäurechlorid in CCl₄ in Gegenwart von AlCl₃ bei 0-5° und Chromatographie des erhaltenen Gemisches (Kp. 85 - 89°/12mm) aus cis- und trans-2-Chlor-2,5-heptadien-4-on sowie cis- und trans-2,6-Dichlor-2-hepten-4-on an Kieselgel mit Aether/Petroläther) in 5 ml Acetonitril tropft man unter Rühren, Kühlen und Einleiten von Stickstoff eine Lösung von 5,9 g m-Chlorphenylpiperazin in 5 ml Acetonitril. Man rührt noch 1 Stunde, filtriert, dampft ein, löst das erhaltene rohe trans-2,6-Bis-(m-chlorphenylpiperazino)-2-hepten-4-on (5 g) in 40 ml Acetonitril, tropft 0,62 g 80 %iges Hydrazinhydrat zu und rührt noch 1 Stunde bei 20°. Nach Eindampfen und Chromatographie an Kieselgel erhält man 1-I-(5-Methylpyrazolyl-3)-propyl-27-4-m-chlorphenylpiperazin. Trihydrochlorid-hemihydrat, F. 195 - 196° (Zersetzung).

Verwendet man Methylhydrazin an Stelle des Hydrazinhydrats, so erhält man ein Gemisch aus 1-I-(1,5-Dimethylpyrazolyl-3)-propyl-2-4-m-chlorphenylpiperazin /Trihydrochlorid . 3,5 H₂O, F. 149 -150° (Zersetzung)7 und 1-I-(1,3-Dimethylpyrazolyl-5)-propyl-2-4-m-chlorphenylpiperazin (Trihydrochlorid-Dihydrat, F. 116 - 118°), das durch Chromatographie an Kieselgel trennbar ist.

Beispiel 9

1,53 g trans-1,5-Dichlor-1-penten-3-on werden in 10 ml Dioxan gelöst, unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 7,87 g 1-m-Chlorphenylpiperazin in 15 ml Dioxan versetzt, 20 Minuten gekocht und abgekühlt. Man filtriert das gebildete 1-m-Chlorphenylpiperazinhydrochlorid ab. Das Filtrat enthält trans-1,5-Bis-(4-m-chlorphenylpiperazino)-1-penten-3-on, das nicht isoliert wird. Man versetzt unter Rühren mit 0,63 g 80 %igem Hydrazinhydrat, kocht 2 Stunden, dampft ein, arbeitet analog Beispiel 3 auf und erhält 1-2-(Pyrazolyl-3)-äthyl1-4-m-chlorphenylpiperazin, F. 119 - 120°, Trihydrochlorid-Monohydrat, F. 188 - 190° (Zersetzung).

Beispiel 10

Eine Lösung von 6,48 g 1-Phenylpiperazin in 30 ml Benzol wird mit einer Lösung von 2,42 g 1,4-Dibrom-3-penten-2-on (cis-trans-Gemisch; erhältlich aus Bromacetyl bromid und Propin in Gegenwart von AlCl₃) in 20 ml Benzol versetzt und 4 Tage unter gelegentlichem ³Umschütteln bei 20° stehengelassen. Man saugt das gebildete 1-Phenyl-piperazinhydrobromid ab, versetzt das Filtrat, das 1,4-Bis-(4-phenyl-piperazino)-3-penten-2-on enthält, mit einer Lösung von 0,32 g Hydrazin

in 5 ml Tetrahydrofuran, rührt noch 3 Stunden bei 20°, arbeitet auf und erhält 1-(5-Methyl-pyrazolyl-3-methyl)-4-phenyl-piperazin, F. 146 - 147°.

Analog erhält man mit den entsprechenden Arylpiperazinen:

- 1,4-Bis-(4-o-chlorphenylpiperazino)-3-penten-2-on
- 1,4-Bis-(4-m-chlorphenylpiperazino)-3-penten-2-on
- 1,4-Bis-(4-p-chlorphenylpiperazino)-3-penten-2-on
- 1,4-Bis-(4-m-tolylpiperazino)-3-penten-2-on
- 1,4-Bis-(4-p-tolylpiperazino)-3-penten-2-on
- 1,4-Bis-(4-p-methoxyphenylpiperazino)-3-penten-2-on
- 1,4-Bis-(4-m-trifluormethylphenylpiperazino)-3-penten-2-on

und daraus mit Hydrazin:

- 1-(5-Methyl-pyrazolyl-3-methyl)-4-o-chlorphenyl-piperazin, Dihydrochlorid, F. 225 - 227°;
- 1-(5-Methyl-pyrazolyl-3-methyl)-4-m-chlorphenyl-piperazin, Trihydrochlorid-äthanol-solvat, F. 190 - 194° (Zersetzung);
- 1-(5-Methyl-pyrazolyl-3-methyl)-4-p-chlorphenyl-piperazin, F. 138 - 140°;
- 1-(5-Methyl-pyrazolyl-3-methyl)-4-m-tolyl-piperazin, Dihydrochlorid, F. 214 - 217°;
- 1-(5-Methyl-pyrazolyl-3-methyl)-4-p-tolyl-piperazin, F. 140 - 142°;
- 1-(5-Methyl-pyrazolyl-3-methyl)-4-p-methoxyphenyl-piperazin, F. 156 - 157°;
- 1-(5-Methyl-pyrazolyl-3-methyl)-4-m-trifluormethylphenyl-piperazin, Trihydrochlorid-hydrat, F. 159 - 162°.

Analog erhält man aus 1,6-Dichlor-5-hepten-4-on (cis-trans-Gemisch; erhältlich aus 4-Chlorbutyrylchlorid und Propin in Gegenwart von AlCl_3) mit 1-m-Chlor- bzw. 1-o-Chlorphenylpiperazin (48 Stunden bei 80°):

1,6-Bis-(4-m-chlorphenylpiperazino)-5-hepten-4-on bzw.
1,6-Bis-(4-o-chlorphenylpiperazino)-5-hepten-4-on

und daraus mit Hydrazin

1-/3-(5-Methylpyrazolyl-3)-propyl7-4-m-chlorphenylpiperazin,
Trihydrochlorid-Hydrat, F. 158 - 160°;
1-/3-(5-Methylpyrazolyl-3)-propyl7-4-o-chlorphenylpiperazin,
Dihydrochlorid-Hydrat, F. 152 - 154°.

Analog erhält man aus 1,7-Dichlor-6-octen-5-on (cis-trans-
Gemisch; erhältlich aus 5-Chlorvalerylchlorid und Propin in
Gegenwart von AlCl_3) mit 1-Phenyl- bzw. 1-o-Chlorphenyl- bzw.
1-p-Methoxyphenylpiperazin (48 Stunden bei 80°);

1,7-Bis-(4-phenylpiperazino)-6-octen-5-on
1,7-Bis-(4-o-chlorphenylpiperazino)-6-octen-5-on
1,7-Bis-(4-m-chlorphenylpiperazino)-6-octen-5-on
1,7-Bis-(4-o-tolylpiperazino)-6-octen-5-on
1,7-Bis-(4-p-tolylpiperazino)-6-octen-5-on
1,7-Bis-(4-m-trifluormethylphenylpiperazino)-6-octen-5-on
1,7-Bis-(4-p-methoxyphenylpiperazino)-6-octen-5-on

und daraus mit Hydrazin

1-/4-(5-Methylpyrazolyl-3)-butyl7-4-phenylpiperazin,
F. 80 - 82°;
1-/4-(5-Methylpyrazolyl-3)-butyl7-4-o-chlorphenylpiperazin,
Trihydrochlorid, F. 182 - 184°;
1-/4-(5-Methylpyrazolyl-3)-butyl7-4-m-chlorphenylpiperazin,
Trihydrochlorid, F. 185 - 187°;
1-/4-(5-Methylpyrazolyl-3)-butyl7-4-o-tolylpiperazin,
Trihydrochlorid, F. 208 - 210°;

1-4-(5-Methylpyrazolyl-3)-butyl7-4-p-tolylpiperazin,
F. 95 - 97°;
1-4-(5-Methylpyrazolyl-3)-butyl7-4-m-trifluormethylphenyl-
piperazin, Trihydrochlorid, F. 175 - 177°;
1-4-(5-Methylpyrazolyl-3)-butyl7-4-p-methoxyphenylpiperazin,
F. 111 - 113°.

Beispiel 11

Zu einer Lösung von 4,4 g "Gemisch A" (vgl. Beispiel 1a) in 100 ml Acetonitril tropft man eine Lösung von 19,7 g m-Chlorphenylpiperazin in 40 ml Acetonitril unter Rühren, kocht eine Stunde, kühlt ab und saugt das gebildete 1-m-Chlorphenylpiperazin-hydrochlorid ab. Das Filtrat enthält 1,5-Bis-(4-m-chlorphenylpiperazino)-4-hexen-3-on, das nicht isoliert wird. Es wird unter Rühren mit 1,85 g Acetylhydrazin versetzt, 3 Stunden gekocht und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel liefert ein Gemisch aus 1-2-(1-Acetyl-5-methyl-pyrazolyl-3)-äthyl7-4-m-chlorphenylpiperazin und 1-2-(1-Acetyl-3-methyl-pyrazolyl-5)-äthyl7-4-m-chlorphenylpiperazin. Das Gemisch gibt ein Maleat vom F. 145 - 147°.

Analog erhält man mit Butyrylhydrazin:

ein Gemisch aus 1-2-(1-Butyryl-5-methyl-pyrazolyl-3)-äthyl7-4-m-chlorphenylpiperazin und 1-2-(1-Butyryl-3-methyl-pyrazolyl-5)-äthyl7-4-m-chlorphenylpiperazin (das Gemisch gibt ein Pikrat vom F. 132 - 134°);

mit Benzoylhydrazin:

ein Gemisch aus 1-2-(1-Benzoyl-5-methyl-pyrazolyl-3)-äthyl7-4-m-chlorphenylpiperazin und 1-2-(1-Benzoyl-3-methyl-pyrazolyl-5)-äthyl7-4-m-chlorphenylpiperazin (das Gemisch gibt ein Hydrochlorid vom F. 228 - 230°);

mit Cinnamoylhydrazin:

ein Gemisch aus 1-2-(1-Cinnamoyl-5-methyl-pyrazolyl-3)-äthyl7-4-m-chlorphenylpiperazin und 1-2-(1-Cinnamoyl-3-methyl-pyrazolyl-5)-äthyl7-4-m-chlorphenylpiperazin (das Gemisch gibt ein Hydrochlorid vom F. 225 - 227°);

mit p-Aminobenzoylhydrazin:

ein Gemisch aus 1-2-(1-p-Aminobenzoyl-5-methyl-pyrazolyl-3)-äthyl7-4-m-chlorphenylpiperazin und 1-2-(1-p-Aminobenzoyl-3-methyl-pyrazolyl-5)-äthyl7-4-m-chlorphenylpiperazin (das Gemisch gibt ein Hydrochlorid-hemihydrat, das bei 200° erweicht);

mit 3,4,5-Trimethoxybenzoylhydrazin:

ein Gemisch aus 1-2-(1-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)-5-methyl-pyrazolyl-3)-äthyl7-4-m-chlorphenylpiperazin und 1-2-(1-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)-3-methyl-pyrazolyl-5)-äthyl7-4-m-chlorphenylpiperazin (ölig; NMR-Signale bei 2,24, 2,26, 2,60 - 2,80, 3,12 - 3,26, 3,84, 3,86, 3,89, 6,08, 6,12, 6,56 - 6,69 und 7,00 - 7,39 ppm);

mit Semicarbazid:

ein Gemisch aus 1-2-(1-Amino-5-methyl-pyrazolyl-3)-äthyl7-4-m-chlorphenyl-piperazin und 1-2-(1-Amino-3-methyl-pyrazolyl-5)-äthyl7-4-m-chlorphenylpiperazin;

mit 4,4-Dimethylsemicarbazid:

ein Gemisch aus 1-2-(1-Dimethylaminocarbonyl-5-methyl-pyrazolyl-3)-äthyl7-4-m-chlorphenylpiperazin (Hydrochlorid,

F. 198 - 200°) und 1-/2-(1-Dimethylaminocarbonyl-3-methyl-pyrazolyl-5)-äthyl-7-4-m-chlorphenylpiperazin (Hydrochlorid - Monohydrat, F. 145 - 147°);

mit Hydrazincarbonsäureäthylester:

ein Gemisch aus 1-/2-(1-Aethoxycarbonyl-5-methyl-pyrazolyl-3)-äthyl-7-4-m-chlorphenylpiperazin und 1-/2-(1-Aethoxycarbonyl-3-methyl-pyrazolyl-5)-äthyl-7-4-m-chlorphenylpiperazin (das Gemisch gibt ein Dihydrochlorid-monohydrat vom F. 150 - 152°).

Beispiel 12

- a) Eine Lösung von 1,67 g 1,4-Dichlor-4-hexen-3-on (Kp. 64 - 66°/0,15 mm; erhältlich durch Umsetzung von 2-Chlor-2-buten-säurechlorid mit Äthylen in Gegenwart von $AlCl_3$ in CCl_4 bei 30°) wird unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 3,93 g 1-m-Chlorphenylpiperazin in 15 ml Acetonitril versetzt. Man rührt noch 1 Stunde bei 25°. saugt das ausgefallene 1-m-Chlorphenylpiperazin-hydrochlorid ab und dampft das Filtrat ein. Der Rückstand wird mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung getrocknet und eingedampft, wobei man öliges, stereochemisch einheitliches 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-4-chlor-4-hexen-3-on erhält.

Die gleiche Verbindung ist analog erhältlich durch Umsetzung von 2,04 g 1,4,5-Trichlorhexan-3-on (Kp. 67 - 70°/0,1 mm; herstellbar aus 2,3-Dichlorbuttersäurechlorid und Äthylen in Gegenwart von $AlCl_3$ in CCl_4 bei 0 - 5°) mit 5,9 g 1-m-Chlorphenylpiperazin.

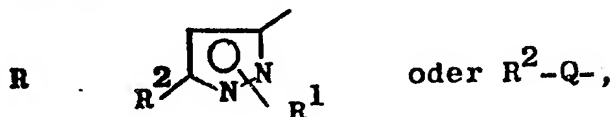
- b) 3,27 g öliges 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-4-chlor-4-hexen-3-on werden in 10 ml Acetonitril gelöst und mit 0,63 g 80 %igem Hydrazinhydrat versetzt. Der zunächst ausfallende Niederschlag löst sich später größtenteils wieder auf. Darauf bildet sich ein neuer Niederschlag, der aus 3-2-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-äthyl-5-methylpyrazol-monohydrochlorid besteht. F. 217 - 218°. Freie Base, F. 106°.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Arylpiperazinen der allgemeinen Formel I

R-A-Z

worin



R¹ H, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Ar oder COR³,

R² H oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen,
R³ gegebenenfalls ungesättigtes Alkyl oder Aralkyl mit jeweils bis zu 10 C-Atomen, gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Alkyl-, Amino- oder Methoxygruppen substituiertes Aryl mit insgesamt bis zu 10 C-Atomen, NH₂, N(CH₃)₂ oder Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen,

Q -CX¹=CH-CO-, C≡C-CO-, -CH=CX¹-CO-,
-CHX¹-CHX¹-CO-, -CO-CH=CX¹, -CO-C≡C-,
-CO-CX¹=CH- oder -CO-CHX¹-CHX¹-,

X¹ Cl, Br, J, Acyloxy mit 1 - 7 C-Atomen, Alkylsulfonyloxy mit 1 - 6 C-Atomen, Arylsulfonyloxy mit 6 - 10 C-Atomen, OR⁴, SH, SR⁴, NR⁵R⁶, Z oder NH-NH-COR³,

R⁴ Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen, Ar, Aralkyl, -C(COR²)=CH-A-Z oder -CR²=CH-CO-A-Z,

R⁵ H oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen,

R⁶ H, gegebenenfalls substituiertes Alkyl mit insgesamt bis zu 30 C-Atomen oder Ar,

R^5 und R^6 zusammen auch $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ oder $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$,

A C_nH_{2n} ,
n 1 bis 4,

Z  -N-Ar und

Ar gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Alkyl- und/oder Alkoxygruppen mit jeweils 1 - 4 C-Atomen, Trifluormethyl und/oder Halogen substituiertes Phenyl,

bedeuten, worin die Gruppen X^1 und Ar gleich oder verschieden voneinander sein können,

sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Carbonylverbindung der allgemeinen Formel II

R^2-Q-Y worin
II Y $-A-X^1$ oder $-C_nH_{2n-1}$
bedeutet und

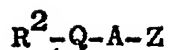
R^2, Q, A, X^1 und n die angegebene Bedeutung haben,

mit einem Arylpiperazin der allgemeinen Formel III

H-Z worin
III Z die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt

und, falls erwünscht, das erhaltene Zwischenprodukt der allgemeinen Formel Ia



Ia

worin

R^2 , Q, A und Z die angegebene Bedeutung haben,

in ein anderes Zwischenprodukt der Formel Ia umwandelt und/oder mit einem Hydrazinderivat der allgemeinen Formel IV



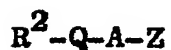
IV

worin

R^1 die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt sowie gegebenenfalls das erhaltene Produkt durch Behandeln mit einer Säure in ein physiologisch unbedenkliches Säureadditionssalz überführt und/oder aus einem seiner Säureadditionssalze durch Behandeln mit einer Base in Freiheit setzt.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



Ia

worin

R^2 , Q, A und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.